

Aqueously soluble powder preparation of taxinol and its preparing method

Publication number: CN1148957

Publication date: 1997-05-07

Inventor: ZHANG HAIRU (CN); GU MAOJIAN (CN); WAN JIANSHENG (CN)

Applicant: ZHANG HAIRU (CN)

Classification:

- international: **A61K9/14; A61K9/19; A61K31/335; A61K9/14; A61K9/19; A61K31/335; (IPC1-7): A61K31/335; A61K9/14; A61K9/19**

- European:

Application number: CN19961012502 19960902

Priority number(s): CN19961012502 19960902

Report a data error here

Abstract of CN1148957

A water-soluble powder injection of taxusol for curing ovary cancer and mastocarcinoma features to use 5% glucose injection or 0.9% sodium oxide injection as solvent instead of cremophor EL. It has the advantages of no anaphylactic reaction, high stability and better water solubility. The said powder injection is prepared by special prescription and freeze drying process.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

[19]中华人民共和国专利局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96112502.0

[51] Int. Cl.⁶

A61K 31/335

A61K 9/14 A61K 9/19

[43] 公开日 1997 年 5 月 7 日

[11] 公开号 CN 1148957A

[22] 申请日 96.9.2

[71] 申请人 张海茹

地址 150040 黑龙江省哈尔滨市哈平路150号省
肿瘤医院孙桂芝转

[72] 发明人 张海茹 顾茂健 万建胜

权利要求书 1 页 说明书 2 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 紫杉醇水溶性粉针剂及其制备方法

[57] 摘要

紫杉醇注射剂是治疗卵巢癌和乳腺癌的首选药物, 由于紫杉醇难溶于水, 目前市售的紫杉醇注射剂均以聚氧乙基蓖麻油 (Cremophor EL) 和乙醇为溶剂制成。聚氧乙基蓖麻油具有抗原性, 导致接受紫杉醇注射剂治疗的病人出现严重的过敏反应。本发明研制成一种不含聚氧乙基蓖麻油的紫杉醇水溶性粉针剂, 不仅消除了因聚氧乙基蓖麻油引起的过敏反应, 而且防止了紫杉醇在溶液型注射剂的水解、氧化等因素的影响, 保证了紫杉醇在贮存过程中的稳定性。制品系采用特殊处方和工艺处理, 经冷冻干燥法制成的冻干粉末, 具有良好的水溶性, 可直接加入 5% 葡萄糖或 0.9% 氯化钠注射剂溶解后静脉滴注。

(BJ) 第 1456 号

权 利 要 求 书

1、紫杉醇水溶性粉针剂，其特征是该粉针剂组成成份为：

- a. 紫杉醇：0.5—2.0mg/ml；
- b. 磷脂：25—75mg/ml；
- c. 磷脂与胆盐比率为0.3—1.0，典型比率为0.8；

该粉针剂的制成品为白色至微黄色固体粉末。

2、紫杉醇水溶性粉针剂制备方法，其特征是：

将注射规格的紫杉醇、磷脂和胆盐按比例溶于有机溶剂中，在恒温水浴中真空蒸发除去有机溶剂，使药物成为一薄膜，加入PH值为7.4的磷酸盐缓冲液用超声波震荡法处理溶解薄膜，冷冻干燥制成白色至微黄色固体粉末。

3、根据权利要求1所述的紫杉醇水溶性粉针剂，其特征是：

- a. 胆盐种类：脱氧胆酸盐或牛磺脱氧胆酸盐；
- b. 磷脂：大豆磷脂或鸡蛋卵磷脂。

4、根据权利要求2所述的紫杉醇水溶性粉针剂制备方法，其特征是：有机溶剂为甲醇或乙醇，恒温水浴温度为35—45℃。

紫杉醇水溶性粉针剂及其制备方法

紫杉醇水溶性粉针剂属于一种不含聚氧乙基蓖麻油等有机溶剂的范畴。

紫杉醇 (Paclitaxel) 商品名泰素 (TAXOL), 是一种新抗微管型抗肿瘤药物, 能促进微管双聚体装配成微管而后通过防止去多聚化过程使微管稳定化, 这种稳定化作用抑制微管网正常动力学重组, 而微管网的重组对细胞生命间期和分裂功能是必要的。该药还能导致整个细胞周期微管“束”的排列异常和细胞分裂期间微管多发性星状体的产生。是目前治疗卵巢癌和乳腺癌的首选有效药物。

紫杉醇的化学结构具有高度亲脂性, 可溶解于有机溶剂而不溶解于水, 目前市售的紫杉醇注射剂均以聚氧乙基蓖麻油 (Cremophor EL) 和乙醇为溶剂制成。由于聚氧乙基蓖麻油对人体存在抗原性, 导致接受紫杉醇注射治疗的病人出现皮疹、潮红、呼吸困难和血压低等过敏性反应。反应发生律约占40%以上, 其中引起血管性水肿和全身荨麻疹发生率占2%。故国内外制药公司在推出紫杉醇注射剂时提出警告: 接受紫杉醇治疗的病人应预先应用皮质类固醇、苯海拉明和H₂受体转抗剂, 以预防由聚氧乙基蓖麻油等溶剂引起的严重过敏性反应。对于用聚氧乙基蓖麻油配制的药物有过敏反应病史者, 不能使用紫杉醇注射剂。足以说明以聚氧乙基蓖麻油为溶剂配制的紫杉醇注射剂引起过敏反应的普遍性和严重程度。

本发明的目的在于研制一种不含聚氧乙基蓖麻油等溶剂的紫杉醇水溶性粉针剂型, 用前加入5%葡萄糖注射液或0.9%氯化钠注射液即可将药物溶解, 进行静脉滴注, 既能消除因聚氧乙基蓖麻油引起的过敏性反应, 又能防止紫杉醇在溶液型注射剂中的氧化、水解, 使制品的理化稳定性明显提高。同时, 也能使紫杉醇注射剂在应用过程中的安全性大大增强。

本发明是这样实现的, 将注射规格的紫杉醇、磷脂和胆盐溶解于有机溶剂中, 真空蒸发除去有机溶剂, 使药物成为一薄膜, 加入水溶性缓冲溶液用超声波震荡法处理溶解薄膜, 溶解液采用冷冻干燥法制成粉末, 即得紫杉醇水溶性粉针剂。

紫杉醇水溶性粉针剂处方是: 紫杉醇: 0.5—2.0mg/ml; 磷脂: 25—75mg/ml; 磷脂与胆盐比率: 0.3—1.0, 典型比率0.8。

本发明制备工艺的要点是: 1. 磷脂种类: 选用注射规格的

精制大豆磷脂、鸡蛋卵磷脂；2. 胆盐种类：选用脱氧胆酸盐、牛磺脱氧胆酸盐；3. 缓冲液离子强度：采用磷酸盐缓冲液；4. PH值：缓冲液PH值为7.4；5. 温度：35—45℃；6. 有机溶剂：选用甲醇、乙醇。

本发明制得的紫杉醇水溶性粉针剂具有以下特点：

1. 该粉针剂不含聚氧乙基蓖麻油类致敏性溶剂，能消除因聚氧乙基蓖麻油类溶剂引起的过敏反应；
2. 该粉针剂为干燥固体粉末，能防止紫杉醇在溶液型注射剂中氧化、水解等因素的影响，保证制品贮存过程中的稳定性；
3. 该粉针剂制备工艺成熟，产品质量稳定，便于工业化生产。

实施例：

取注射规格紫杉醇30mg、大豆磷脂（或鸡蛋卵磷脂）1.5g、脱氧胆酸盐（或牛磺脱氧胆酸盐）1.85g，置玻璃瓶中，加入无水乙醇15ml，搅拌至全部溶解。溶解液在40℃恒温水浴中真空蒸发，除去全部溶剂，使药物形成一薄膜，加入磷酸盐缓冲液（PH=7.4）用超声波震荡法溶解薄膜。溶解液经微孔滤膜（0.22微米）滤过，滤液置冷冻干燥机内冻干，封口。即得每瓶含紫杉醇30mg的白色至微黄色紫杉醇水溶性粉针剂。